

昭和50年 11月29日

シンキ ユウトウタイ セット
新製なトリアソール誘導体の製法

明 者 アナヤ シクスヤナフ
住 所 兵庫県芦屋市楠 町 15番 10-306号
氏 名 ア 熱 ミ ド オ 郎 (ほか 2 名)

住所 大阪市東区北浜5丁目15番地
名称 (209) 住友化学工業株式会社
代表者 長谷川 周 重

住 所 大阪市東区北浜5丁目15番地
住友化学工業株式会社内
氏 名 弁理士 (5819) 澤 浦 雪 男
TEL 278-7988

式方 (5)

50 143081

審査請求 未請求 (全4頁)

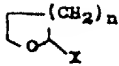
7043 44

30 H61

C07D315/00)

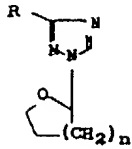
ADY

R1C2=NC(=N1)N2
$$\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$$
R[C@H]1[C@H](N1)C2OCCCC2(CCN)CCNC(=O)N1CCN(C1)C2OCC2

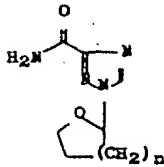


〔式中、Xはハロゲン原子を、nは1又は2を示す〕

で表わされる2-ハロ環状エーテルとを反応させ、一般式



〔式中、R、nは前記と同じ意味を有する〕
で表わされる新規なトリアゾール誘導体製造し、さらにRが低級アルコキシカルボニル基を有する場合、ついでこれをアンモニアと反応させることを特徴とする一般式

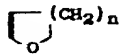


〔式中、nは前記と同じ意味を有する〕
で表わされる新規なトリアゾール誘導体の製



〔I〕

〔式中、Rは前記と同じ意味を有する〕
で表わされる3-置換トリアゾールと一般式
〔II〕



〔II〕

〔式中、nは前記と同じ意味を有する〕
で表わされる2,3-ジヒドロ環状エーテルとを酸触媒の存在下に反応させて得られる。

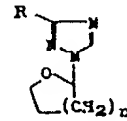
本反応は一般式〔II〕で表わされる化合物及び一般式〔I〕で表わされる化合物を直接又は不活性有機溶媒中で行うことができる。不活性有機溶媒としてはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン極性溶媒、キシレン、トルエン、ベンゼン、アセトニトリル、ジクロルメタン、テトラヒドロフラン等の一般有機溶媒があげられる。又酸触媒とし

法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なトリアゾール誘導体の製法に関する。

更に詳細には一般式〔I〕



〔I〕

〔式中、Rは低級アルコキシカルボニル基又はカルバモイル基を、nは1又は2を示す〕
で表わされる新規なトリアゾール誘導体の製法に関する。

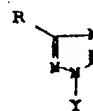
本発明によって得られる一般式〔I〕で表わされるトリアゾール誘導体は文献未記載の新規化合物であって優れた抗ウィルス作用、免疫抑制作用、抗腫瘍作用を有する極めて有用な化合物である。

本発明による新規なトリアゾール誘導体は

① 一般式〔I〕

ではトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、塩化第二スズ等のルイス酸があげられる。反応は一般に50～200℃の加熱下に行われる。

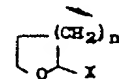
② 前記一般式〔I〕で表わされる新規なトリアゾール誘導体は一般式〔IV〕



〔IV〕

〔式中、Yは重金属又はアルカリ金属を示し、Rは前記と同じ意味を有する〕

で表わされるトリアゾールの塩と一般式〔V〕



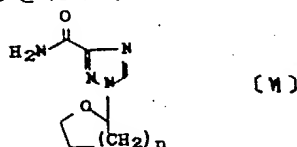
〔V〕

〔式中、Xはハロゲン原子を示し、nは前記と同じ意味を有する〕

で表わされる2-ハロ環状エーテルとを反応させることによっても得られる。

一般式〔V〕において重金属としては銅、水銀等があげられる。又アルカリ金属としては

ナトリウム、カリウムがあげられる。一般式 (V) においてハロゲン原子としてはクロル原子が好ましい。本反応は不活性有機溶媒中、例えばジメチルホルムアミド等の非プロトン極性溶媒中、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ジクロルメタン、1, 2-ジクロルエタン等の一般有機溶媒中で行われる。又、化合物 (V) が不安定なので反応温度は $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間で行うのが好ましい。一般式 (I) において R が低級アルコキシカルホニル基を有する場合はさらにアンモニアと反応させることにより一般式 (VI)



〔式中、n は前記と同じ意味を有する〕で表わされる新規なトリアゾール誘導体を得ることができる。

本反応は溶媒中でアンモニアと処理することにより行われ、溶媒としてはメタノール、エタ

ノール 3.50 g (収率 84.3%) を得た。続いて 0°C でアンモニアガスを飽和させたメタノール 150 ml にとかし封管中室温で 1 日放置した後メタノールを減圧留去し溶媒残渣をメタノール-エーテルより再結晶して融点 $154 \sim 156^{\circ}\text{C}$ の白色結晶として M_1 -(2'-アトトラヒドロピラニル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド 2.7 g (収率 83.1%) を得た。

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300, 3130, 1670
 Nujol
 NMR: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO}}$ 1.32~2.20 ($\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5\text{-H}$, 6H, multiplet)
 3.23~4.20 ($\text{C}_6\text{-H}$, multiplet)
 5.47~5.79 ($\text{C}_1\text{-H}$, triplet, $J=4.0\text{ Hz}$)
 7.40~8.00 (2H, broad, CONH_2)
 8.73 ($\text{C}_5\text{-H}$, singlet)

実施例 2

メチル 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート 300 mg を 50 ml メタノール水 1.2 ml にとかし、それに硝酸銀 407 mg を含む水 3 ml を加え、希アンモニア水でアルカリ性

ノール等の極性溶媒が適当である。反応温度は通常室温でよいが加熱することもできる。

次に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、これらはいずれもその部にすぎないものであって本発明は何らこれのみに限定されない。

実施例 1

メチル 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート 2.5 g, パラトルエンスルホン酸 5.5 g を無水ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、2, 3-ジヒドロピラニル 19.8 ml を $50 \sim 55^{\circ}\text{C}$ で攪拌しながら 45 分間で加えた。反応温度を $70 \sim 75^{\circ}\text{C}$ にあげさらに 4 時間攪拌した。

溶媒を減圧留去し残渣をクロロホルムに溶解させシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行った。蒸出溶媒として 1, 4-メタノール含有クロロホルムを用いた。このようにしてメチル M_1 -(2'-アトトラヒドロピラニル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレート

として 20 分間水浴上 (50°C) 加熱した。水浴後析出したゲル状白色粉末を回収、水洗、乾燥し銀塩 5.28 g を得た。これを無水ジメチルホルムアミドに懸濁させ 2-クロル-4-アトトラヒドロピラニル 330 mg を -40°C で攪拌し、室温にもどし一夜攪拌した。さらにエタノール 5 ml を加え室温で 3 時間攪拌した後、析出した塩を回収し母液を減圧蒸留した。残渣にエーテルを加え、エーテル可溶部をシリカゲルクロマトグラフィーに付しメチル M_1 -(2'-アトトラヒドロピラニル)-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシレートを得た。

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1738 ($-\text{COOCH}_3$)
 NMR: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1.35~2.29 ($\text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_5\text{-H}$, multiplet)
 3.40~4.15 ($\text{C}_6\text{-H}$, multiplet)
 3.94 (COOCH_3 , 3H, singlet)
 5.40~5.70 ($\text{C}_1\text{-H}$, 1H, triplet, $J=5.8\text{ Hz}$)

続いて実施例 1 と同様にアンモニアガスと処理することにより、実施例 1 と同一の M_1 -

(2'-テトラヒドロピラニル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを得た。

マススペクトル: $(M+1)^+ : 153$, $(M-CONH_2)^+ : 138$, $(M-\text{C}_6\text{H}_5)^+ : 113$

実施例 3

1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド 1.07g を 50% メタノール水 1ml に加し、169mg の硝酸銀を含む水 1ml を加え水浴上 (50~60℃) 加温し、冷却後析出した結晶をろ取乾燥し、190mg の銀塩を得た。これを無水ジメチルホルムアミドに懸濁させ、氷冷下 2-クロルテトラヒドロフラン 1.27g を加え徐々に室温にもどした後 30~40℃ で一夜攪拌した。さらにエタノール 2ml を加え室温で 3 時間攪拌した後、析出した結晶をろ去し、母液を蒸発して黄色油状物を得た。エーテル洗浄後、メタノール-酢酸エチルより再結晶して融点 154~157℃ の N_1 -(2'-テトラヒドロピラニル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドを得た。

IR: cm^{-1} 3280, 3120, 1660
Nujol

6. 添付書類の目録

- | | |
|--------|----------|
| 1. 明細書 | 1 通 12 頁 |
| 2. 委任状 | 1 通 |

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

1. 発明者

住所 大阪府大阪市大港 2 丁目 29-7
氏名 カイシ 啓幸
住所 大阪府豊中市待兼山町 1-0 番 20 号
氏名 加藤 純一